

# Ressource documentaire AnDDI-Rares

## Le syndrome de Costello: mise au point clinico-génétique

<b>Auteur(s)</b>	<b>Equipe Bordeaux</b>
<b>Affiliation(s)</b>	Centre de génétique, CLAD Sud Ouest, Bordeaux
<b>Date de création</b>	-
<b>Dernière mise à jour</b>	11/2015

- ★ Ce document pdf est mis à la disposition des utilisateurs du site de la filière de santé AnDDI-Rares ([www.anddi-rares.org](http://www.anddi-rares.org)) dans un cadre professionnel et/ou d'enseignement.
- ★ Le contenu peut être utilisé, en partie ou en totalité, à condition que tout document incorporant du contenu issu de ce fichier PDF, **mentionne clairement sa source**, sous la forme :  
*« Auteur – Ressource documentaire AnDDI-Rares »*
- ★ Toute autre utilisation de ce matériel sera considérée comme un plagiat et dénoncé comme tel.

# LE SYNDROME DE COSTELLO :

## MISE AU POINT CLINICO-GENETIQUE



# PLAN

- Critères diagnostiques
- Diagnostics différentiels
  - Génétique
- Malformations cardiaques
- Malformations neurologiques
  - Risque tumoral

# Le syndrome de Costello

1ère description en 1971 par  
Costello

→ syndrome cutanéofacio-  
squelettique

~ 100 cas rapportés dans la  
littérature

# Critères diagnostiques (1/3)

- Anamnèse : hydramnios, macrosomie foetale
- 2 phases : de marasme (jusqu' à 2-3 ans), puis « pseudo-thésaurismose »
- opisthotonos



# Critères diagnostiques (2/3)

- Cutis laxa,  
papillomes

# Critères diagnostiques (3/3)

- caractéristiques faciales :  
macrostomie; oreilles basses,  
postérieures, lobes charnus repliés  
vers l'avant; épicanthus ...

# Les diagnostics différentiels

- syndrome de Noonan
- syndrome cardio-facio-cutané
- cutis laxa isolées
- cutis laxa syndromiques (De Barsy, SCARF)



	SC (%)	Noonan (%)	CFC (%)
Hydramnios	53 (45) 58	33	29
Tr. de la déglutition	97 (100) 97	76	-
Macrocéphalie	(100) 87	-	+
Traits épais	(100) 97	+	-
Lèvres épaisses	+ (96) 97	-	-
Cou court	93 (63) 88	+	72
Nuque épaisse	-	+	+/-
Cutis laxa	100 (100) 100	-	-
Papillomes	+ (49) 48	-	-
Hyperpigmentation	(100) 76	-	-
Cheveux épars/fins	96 (62) 82	11	100
Hyperkératose palmo-plantaire	(33) 67	-	-
Hyperkératose faces d'extension	-	-	+
Ichtyose	-	-	+
Rétraction du tendon d'Achille	+ (47) 91	-	-
Anomalies des pieds	75 (61) 79	12	-
Malfo. cardiaque	75 (60)	20	85
Retard de croissance	100 (96) 96	50	67-73
Retard mental	100 (100) 100	25	90-100

**Tableau 1 : comparaison des syndromes de Costello, Noonan, et CFC**

1<sup>er</sup> chiffre : données de la littérature

( ) : nos propres données

en italique : Hennekam et al., 2003

# Génétique

Mutation du gène HRAS

Qq mutations récurrentes (G12S)

Mise en évidence d'une mutation confirme le diagnostic et permet d'organiser la prise en charge

# Les malformations associées

- malformations cardiaques
- malformations neurologiques
- risque tumoral

# Les malformations cardiaques (1/3)

Plus de 3 patients sur 4 a au moins une anomalie cardiaque.

Tous types de malformations possibles :

- structurale (CMH) : > 50%
- anatomique : ~ 40% (SP++)
- rythmique : 45% (TSV ++)

Anomalies associées : 1/2

Type d'anomalie	Diagnostic	Nombre de patients	Valeur en %
Anomalie de structure 38,3% (23/60)	SP	11	18,3
	Anomalies de la valve mitrale	7	11,6
	CIA	5	8,3
	CIV	3	5
	Anomalies de la valve aortique	2	3,3
	PCA	1	1,6
Cardiomyopathie (CM) 51,6% (31/60)	CM Hypertrophique	31	51,6
Troubles du rythme 45% (27/60)	Tachycardie supra-ventriculaire	13	21,6
	Tachyarythmie supra-ventriculaire	4	6,6
	Tachycardie atriale ectopique	3	5
	Fibrillation/flutter auriculaire	5	8,3
	Autres	8	13,3

*CIV = communication inter-ventriculaire, CIA = communication inter-auriculaire, SP = sténose pulmonaire, PCA = persistance du canal artériel*

# Les malformations cardiaques (3/3)

## Dépistage

Lors du dg : - échocardiographie  
- holter ECG

Si normaux : les répéter /6 mois jusqu 'à 1 an  
/an entre 1 et 5 ans  
/2-3 ans à partir de 5 ans

Si anomalie : cf cardiopédiatre

# Les malformations neurologiques (1/7)

- Anomalies anatomiques
- Anomalies électrophysiologiques
- Retard psycho-moteur

# Les anomalies neurologiques (2/7)

→ Anomalies anatomiques : 3/4

- dilatation ventriculaire : 40%

- anomalies de la substance blanche (atrophie cérébrale) : 40%

- anomalies cérébelleuses : 26%



Anomalies ventriculaires	Anomalies cérébrales	Anomalies cérébelleuses	Autres anomalies
Dilatation ventriculaire modérée : 12 Hydrocéphalie avec shunt : 3	Atrophie cérébrale : 11 Leucomalacie : 1 Anomalie de signal : 2 Différenciation substances blanche/grise pauvre : 1	Arnold Chiari : 5 Ectopie amygdalienne : 1 Déviation des amygdales cérébelleuses : 1 Atrophie cérébelleuse : 1 Dysmyélinisation des amygdales : 1 Anomalie de signal cérébelleux : 1	Retard de myélinisation des nerfs optiques : 2 Hypoplasie du corps calleux : 1 Hypoplasie du tronc cérébral : 1 Anomalie de signal du tronc cérébral : 1 Syringomyélie : 3
TOTAL : 15/38 39,4%	TOTAL : 15/38 39,4%	TOTAL : 10/38 26,3%	TOTAL : 8/38 21%

Imagerie cérébrale normale : 10/38 (26,3%)

# Les anomalies neurologiques (4/7)

→ Anomalies électrophysiologiques : #1/3

## 1. Infra-cliniques: 14%

*décharges sporadiques, ondes lentes, ano.  
irritatives...*

Le plus souvent associées à des anomalies anatomiques

Traitement ??

# Les anomalies neurologiques (5/7)

## 2. Epilepsie : 1/5

*tonico-clonique, partielle, spasmes infantiles,*

*Lennox-Gastaut*

souvent antécédents particuliers (anoxie néonatale...)

Pour certains, évolution avec un retard profond

# Les anomalies neurologiques (6/7)

## Dépistage

Lors du dg : IRM cérébrale étendue au vertex

EEG

Si normaux : à répéter en fonction de la clinique

Si anomalie : cf neuropédiatre

# Les anomalies neurologiques (7/7)

→ Retard psycho-moteur :

Constant, variable (QI # 50 [23-85])

Langage ++ à relier aux troubles de la déglutition?

*assis : 23 m., marche : ~ 5 ans, 1ers mots : ~ 4,5 ans*

Phénotype comportemental : timide, anxieux, gai,  
sociable

# Le risque tumoral (1/5)

17 cas de tumeurs rapportés

→ risque tumoral évalué à #15%

rhabdomyosarcome principalement

## Rhabdomyosarcomes

• embryonnaires : pelviens	4	}	7	}	10	total
rétropéritonéal	1					
périnéal	1					
inguino-scrotal	1					
• alvéolaire du pied	1					17
• pléiomorphe abdominal	1					tumeurs
• type non précisé, orbitaire	1					pour

Neuroblastomes surrenalien :	1	}	# 100	patients
médiastinal :	1			
para-vertébral :	1			

Cancers de la vessie : 2

Epithelioma calcifié : 1

Schwannome vestibulaire : 1

# Le risque tumoral (3/5)

Les RMS : 6 mois à 6 ans (2ans 9 m.)

pelviens le plus souvent  
signes digestifs, masse

Les neuroblastomes : 2 mois à 4 ans (1an 10 m.)

signes cliniques ?

Les C. vésicaux : 11 et 14 ans

hématurie



# Le risque tumoral (4/5)

Par rapport à la population infantile

RMS : âge de dg similaire, même répartition histologique, localisation différente

Neuroblastomes : âge de dg similaire, localisation similaire, pronostic plus favorable?

C. vésicaux : exceptionnels

# Le risque tumoral (6/6)

## Dépistage

**Examen clinique** régulier ++

Echographie abdomino-pelvienne :

/6mois jusqu 'à 5 ans

puis /an jusqu 'à 15 ans

Dosage des catécholamines et der. urinaires :

/6 mois jusqu 'à 6 ans

Recherche d 'hématurie à la bandelette urinaire :

/6 mois à partir de 10 ans

# CONCLUSION

Syndrome probablement sous-diagnostiqué.

Complications cardiaques, neurologiques et tumorales à bien connaître pour mettre en place un dépistage et un suivi adaptés.

Quelques signes à préciser : puberté précoce ?

HTA ?

ostéoporose ?